

Aus der Medizinischen Klinik IV, Universitätskliniken, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. D. Fliser

***Intrarenale Widerstandsindices –
reflektieren sie eine generalisierte
Atherosklerose oder spiegeln sie lokale
renale vaskuläre Veränderungen wider?***

**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER
MEDIZIN**

**DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2009

VORGELEGT VON:

BIRGIT REICHART

GEB. AM 25.09.1980 IN REUTLINGEN

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	S. 6
Tabellenverzeichnis	S. 7
Abkürzungen	S. 8

1. Zusammenfassung	S. 10
2. Summary	S. 12
3. Einleitung	S. 14
4. Studienkollektiv und Methoden	S. 18

4.1 Studiendesign

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Einschlusskriterien

4.2.2 Ausschlusskriterien

4.3 Studienablauf

4.3.1 Erfassung von Nierengrunderkrankung, Komorbidität und Medikation

4.3.2 Blutentnahme

4.3.3 Anthropometrie

4.3.4 Risikoeinschätzung mittels Framingham-Risiko-Score

4.3.5 Sonographische Untersuchungen

4.3.5.1 Duplexsonographische Untersuchung der Nieren

4.3.5.2 Sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke

4.3.5.3 Bestimmung des Knöchel-Arm-Index

4.4 Statistik

5. Ergebnisse

S. 30

5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und renale Widerstandsindices

5.2 Intrarenale Widerstandsindices und Marker subklinischer Atherosklerose

5.3 Intrarenale Widerstandsindices in Abhängigkeit von Nierenfunktion und Nierengrunderkrankung

6. Diskussion

S. 38

6.1 Physiologische Einflussfaktoren der intrarenalen Widerstandsindices

6.2 Klinische und histopathologische Nachweise von Atherosklerose und Widerstandsindices

6.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Widerstandsindices

6.4 Intrarenale Widerstandsindices und Marker generalisierter (subklinischer) Atherosklerose

6.3.1 Intrarenale Widerstandsindices und die IMT

6.3.2 Intrarenale Widerstandsindices und der ABI

6.5 Einfluss der Nierenfunktion auf die intrarenalen
Widerstandsindices und deren Verhalten bei verschiedenen
Nierengrunderkrankungen

6.6 Schlussfolgerung

7. Literaturverzeichnis **S. 53**

8. Danksagung **S. 61**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Jährliche kardiovaskuläre Mortalität (annual mortality) in Abhängigkeit von Alter (Age) in Jahren (years) und Nierenfunktion in der Normalbevölkerung (NB) und bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im DOQI-Stadium V unter Dialysetherapie (HD) (entsprechend DOQI-Guidelines)
Abbildung 2	Sonographische Darstellung einer Niere
Abbildung 3	schematische Darstellung der renalen arteriellen Versorgung
Abbildung 4	duplexsonographische Darstellung der renalen Gefäßversorgung mit arteriellem Dopplerspektrum
Abbildung 5	Sonographische Darstellung der Arteria carotis communis (ACC) mit Ansicht der Intima-Media-Schichtung
Abbildung 6	Korrelation zwischen RI und Pulsdruck
Abbildung 7	Korrelation zwischen RI und 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
Abbildung 8	Korrelation von RI und IMT
Abbildung 9	Widerstandsindices in Abhängigkeit von der renalen Funktion
Abbildung 10	Korrelation von RI und Nierengrunderkrankung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Basisdaten des Patientenkollektivs
Tabelle 2	Definition und Klassifikation der Stadien chronischer Niereninsuffizienz gemäß DOQI Guidelines
Tabelle 3	Nierengrunderkrankung der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung
Tabelle 4	univariate Korrelation von RI/ IMT mit traditionellen und nicht-traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren
Tabelle 5	multiple lineare Regressionsanalyse mit RI als abhängige Variable (r = Regressionskoeffizient/ S = Standardabweichung/ p = Signifikanz)

Abkürzungen

A.; Aa.	Arterie; Arterien
Abb.	Abbildung
ABI	Knöchel-Arm-Index (“ankle-brachial index”)
ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
BMI	Body mass index
CKD	chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	Continuous Wave Doppler
GN	Glomerulonephritis
HD	Hämodialyse
NB	Normalbevölkerung
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-density Lipoprotein
IMT	Intima-Media-Dicke („intima-media thickness“)
LDL	Low-density Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAST	Nierenarterienstenose
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PI	Pulsatility-Index
PTH	Parathormon
r	Regressionskoeffizient
RI	Resistive-Index
RRdia	diastolischer Blutdruck
RRmean	mittlerer Blutdruck
RRsys	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
WHR	Taille-Hüft-Umfang (Waist-to-Hip ratio)
Vmax	Mittelwert der maximalen Blutflussgeschwindigkeiten über den gesamten Herzzyklus
Vmax enddiast	maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit
vmax sys	maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
vgl.	vergleiche
vs.	Versus

1. Zusammenfassung

Einleitung:

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz werden duplexsonographisch bestimmte intrarenale Widerstandsindices zur Prognoseeinschätzung des Voranschreitens der Niereninsuffizienz sowie der Mortalität herangezogen. Bislang wurden die Widerstandsindices als Marker angesehen, die unmittelbar den intrarenalen Gefäßwiderstand widerspiegeln. Jedoch werden sie von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. In der vorliegenden Studie soll nun die Reliabilität und Validität intrarenaler Widerstandsindices untersucht werden. Es soll die Bedeutung unterschiedlicher Einflussfaktoren geklärt und untersucht werden und inwieweit die Widerstandsindices mit etablierten Markern subklinischer Atherosklerose, sowie mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren.

Studienkollektiv und Methoden:

Bei 152 Patienten (♀: 71, ♂: 81) mit chronischer Nierenerkrankung der DOQI-Stadien I–V wurden duplexsonographisch die intrarenalen Widerstandsindices ermittelt. Des Weiteren wurde die Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes gemessen und der Ankle-Brachial-Index bestimmt. Das kardiovaskuläre Risiko wurde mittels des Framingham-Risiko-Scores eingeschätzt.

Ergebnisse:

Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko nach dem Framingham-Risiko-Score sowie dem Vorliegen atherosklerotischer Veränderungen haben signifikant erhöhte Widerstandsindices. Außerdem steigen Widerstandsindices in Abhängigkeit von der renalen Funktion. Patienten mit diabetischer Nephropathie weisen höhere Widerstandsindices auf als Patienten mit anderen renalen Erkrankungen. Aus einer multivariablen Regressionsanalyse gehen die

Intima-Media-Dicke, der Framingham-Risiko-Score, die Nierenfunktion, eine diabetische Nephropathie sowie der Pulsdruck als unabhängige prädiktive Faktoren für erhöhte Widerstandsindices hervor. Nach Korrektur für das Alter sind die Intima-Media-Dicke und Framingham-Risiko-Score nicht mehr unabhängige Prädiktoren.

Schlussfolgerung:

Entgegen der Annahme, dass die renalen Widerstandsindices direkt vom vaskulären Widerstand bestimmt werden und diesen reflektieren, werden sie auch durch die vaskuläre Compliance und den Pulsdruck, die Ausdruck einer atherosklerotischen Gefäßschädigung sind, beeinflusst. Hierdurch lässt sich die Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Markern subklinischer Atherosklerose erklären. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz reflektieren die intrarenalen Widerstandsindices das kardiovaskuläre Risiko und systemische Atherosklerose ebenso wie die Ätiologie und das Stadium der Niereninsuffizienz. Dies könnte ihre Assoziation mit dem renalen Überleben und gleichzeitig auch mit der kardiovaskulären Mortalität erklären.

2. Summary

Background:

In patients suffering from chronic kidney disease (CKD), ultrasound renal resistance indices predict progression of kidney disease and death. Although ultrasound resistance indices were initially considered to directly reflect intrarenal vascular resistance, they are complex composite parameters that are influenced by various vascular factors. We hypothesized that renal resistance indices reflect systemic vascular disease rather than local renal damage in patients with CKD.

Methods:

In 152 patients suffering from CKD not receiving renal replacement therapy, intrarenal resistance indices were measured in interlobar arteries. For assessment of systemic atherosclerotic disease, common carotid intima-media thickness (IMT) and ankle-brachial blood pressure index were determined. Categories of risk for coronary heart diseases were defined by Framingham risk scoring.

Results:

Increased renal resistance indices were associated with high Framingham risk scores and with the presence of atherosclerotic disease. In addition, ultrasound renal resistance indices progressively increased with the stage of renal function impairment, and patients suffering from diabetic nephropathy had higher resistance indices than patients suffering from other renal diseases. In a multivariate linear regression analysis, IMT, Framingham risk score, renal function, presence of diabetic nephropathy and pulse pressure independently predicted resistance indices. However, when additionally adjusting for age, IMT

and Framingham risk score were no longer independent predictors of resistance indices.

Conclusions:

In patients suffering from CKD, intrarenal resistance indices are independently associated with cardiovascular risk score and systemic vascular disease as well as with aetiology and stage of CKD. This may explain their strong association with both impaired renal outcome and death.

3. Einleitung

Unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung schreitet eine fortgeschrittene chronische Nierenerkrankung meist im Laufe von mehreren Jahren bis in die Dialysepflichtigkeit fort (BRENNER, BM, 1982). Von großer Bedeutung für Patient und betreuenden Arzt sind daher zuverlässige, prädiktive Marker, mittels derer man die Geschwindigkeit des Voranschreitens der Niereninsuffizienz beurteilen kann.

Arterieller Hypertonus, Proteinurie, Nikotinabusus sowie der Ausgangswert der Nierenretentionsparameter gelten als etablierte Risikofaktoren mit prädiktiven Wert (K/DOQI, 2002). Als ergänzenden Faktor zur Vorhersage der Progression wurde die duplexsonographische Bestimmung der intrarenalen Widerstandsindices vorgeschlagen. (PETERSEN LJ, 1997; RADERMACHER J, 2002; IKEE R, 2005). In einer führenden und umfangreichen Studie von Radermacher et. al. wird ein RI von $>0,8$ als unabhängiger Risikofaktor für das Voranschreiten der Niereninsuffizienz und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit chron. Niereninsuffizienz, gefunden. Dies gilt auch nach Korrektur um die Faktoren Hypertonus, Proteinurie und der renalen Funktion.

Trotz dieser vielversprechenden Daten werden die etablierten Marker wie die Bestimmung des Blutdrucks sowie der Proteinurie und die Bestimmung der renalen Funktion mittels der GFR zur Einschätzung der Progression gegenwärtig noch bevorzugt.

So sind die intrarenalen Widerstandsindices aktuell noch nicht in die K/DOQI-Leitlinien (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) der National Kidney Foundation eingegangen. Mit Hilfe dieser evidenzbasierten Leitlinien soll die Diagnostik und Therapie aller Stadien der chronischen Niereninsuffizienz verbessert werden. Die momentane Zurückhaltung gegenüber der Verwendung intrarenaler Widerstandsindices als prognostische Marker beruht zum Teil auf dem nur unvollständigen Verständnis der physiologischen Faktoren, die die Widerstandswerte beeinflussen. Ursprünglich wurde angenommen, dass die

Widerstandsindices unmittelbar den Gefäßwiderstand widerspiegeln. Zwischenzeitlich wurde erkannt, dass sie vielmehr den Pulsdruck sowie die vaskuläre Compliance als den Widerstand allein reflektieren (TUBLIN ME, 2003). Des weiteren wurde bereits von einer Assoziation erhöhter intrarenaler Widerstandsindices mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Markern der subklinischen Atherosklerose bei Nierentransplantierten berichtet (HEINE GH, 2005), während keine unabhängige Assoziation mit der Transplantatfunktion nachgewiesen werden konnte (HEINE GH, 2005; KRUMME B, 1997; RESTREPO-SCHAFER IK, 1999). Demzufolge sollten die Widerstandsindices nicht allein als Marker der lokalen renalen Schädigung bei Transplantierten betrachtet werden. Bei Hypertonikern ohne nachweisbare Niereninsuffizienz wurde bei gleichzeitigem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie (PONTREMOLI R, 1999; SHIMIZU Y, 2001; ALTERINI B, 1996) oder Atherosklerose der Aa. carotides (PONTREMOLI R, 1999; SHIMIZU Y, 2001; OKURA T, 2004; DERCHI LE, 2005) gleichermaßen erhöhte Widerstandsindices gefunden.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung weisen gegenüber nierengesunden Menschen eine gesteigerte Atherosklerose (GOODMAN, 2000) auf, die zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen führt (STENWINKEL, 2003). Dies lässt sich schon bei Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz nachweisen (OH, 2002). Kardiovaskuläre Ereignisse sind bei über 50% der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Todesursache (US Renal Data System, 1999/ US Renal Data System, 1999). Im Vergleich zu Gesunden ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant höher. Bereits vor Einsetzen der Dialysepflicht erfahren Patienten in früheren Stadien der chronischen Niereninsuffizienz in hohem Maß kardiovaskuläre Ereignisse (MANJUNATH, 2003). Ishimura et al wiesen nach, dass die chronische Niereninsuffizienz ein unabhängiger und signifikanter Risikofaktor für Atherosklerose der A. carotides ist (ISHIMURA, 2001). In einem Konsensusstatement betrachtet die American Heart Association Patienten jeden Stadiums der chronischen Niereninsuffizienz als Hochrisikogruppe für die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses (zitiert nach American Heart Association).

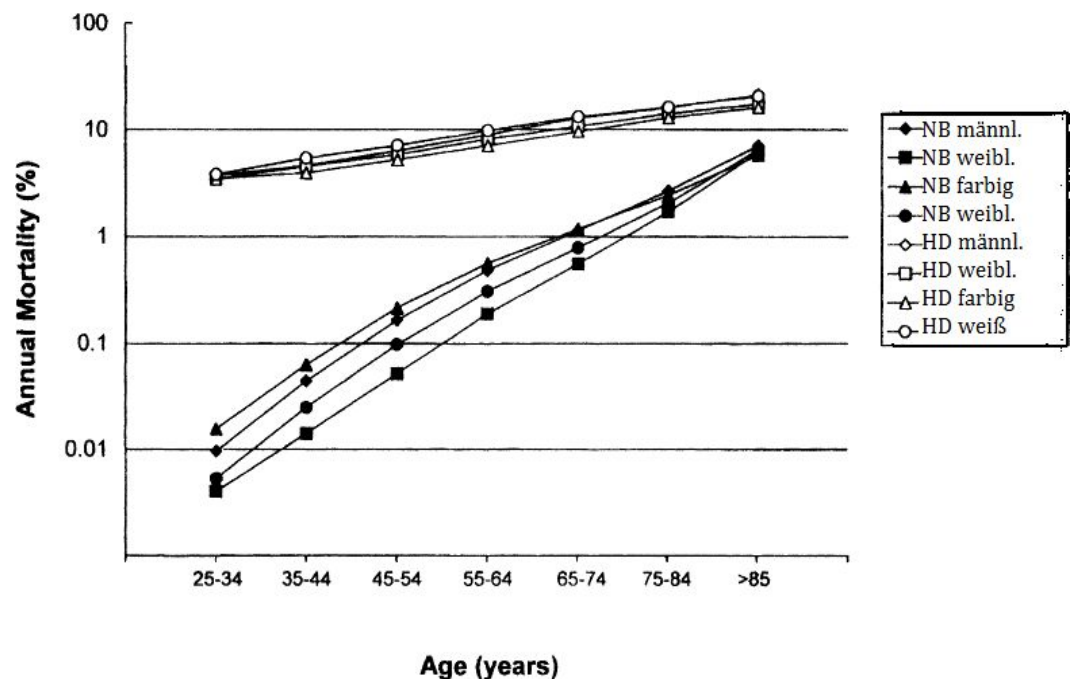


Abb. 1: Jährliche kardiovaskuläre Mortalität (annual mortality) in Abhängigkeit von Alter (Age) in Jahren (years) und Nierenfunktion in der Normalbevölkerung (NB) und bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im DOQI-Stadium V unter Dialysetherapie (HD) (entsprechend DOQI-Guidelines)

Also liegen bei dem in der vorliegenden Studie untersuchten Patientenkollektiv gleichzeitig zwei Faktoren vor, die für eine Erhöhung der Widerstandindices verantwortlich sein könnten, zum einen die Niereninsuffizienz, wie die in der Studie von Radermacher erhobenen Erkenntnisse, zum anderen eine generalisierte Atherosklerose, wie es bei Hypertonikern und Nierentransplantierten gefunden wurde.

Die Beobachtungen sowohl bei den Transplantierten als auch bei den Hypertonikern ohne Niereninsuffizienz, dass die intrarenalen Widerstandsindices am ehesten mit atherosklerotischen Veränderungen korrelieren, können jedoch nicht unmittelbar auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz übertragen werden. Im Gegensatz zu Nierentransplantierten oder Hypertonikern mit unbeeinträchtigter Nierenfunktion bieten Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz eine größere Vielzahl an renalen Läsionen. Daher könnten die intrarenalen Widerstandindices bei diesem

Patientenkollektiv eher organspezifische Marker einer lokalen Nierenschädigung darstellen.

Studienziel

In der vorliegenden Studie soll nun herausgearbeitet werden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen den intrarenalen Widerstandsindices mit Zeichen der systemischen Atherosklerose sowie linksventrikulärer Hypertrophie bei Patienten mit chronischer Nephropathie in unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz besteht.

Um sich dem Studienziel anzunähern, wurden bei Patienten in den Niereninsuffizienzstadien I–V die intrarenalen Widerstandsindices Resistive-Index (RI) und Pulsatility-Index (PI) duplexsonographisch bestimmt und diese Werte mit etablierten Markern der subklinischen Atherosklerose, wie der Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes, dem Ankle-Brachial-Index und dem Framingham Risiko Score, korreliert sowie auf einen Zusammenhang mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren hin untersucht.

4. Studienkollektiv und Methoden

4.1 Studiendesign

Im Rahmen einer am 22.04.2004 durch die Ethikkommission der Universität des Saarlandes genehmigten Querschnittsstudie wurden während des Zeitraums von April 2004 bis Oktober 2004 152 Patienten (♀: 71, ♂:81) der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten – des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg untersucht, die sich zu einer elektiven ambulanten Vorstellung einfanden. Die Patienten wurden am Vortag der ambulanten Vorstellung telefonisch über die geplante Studienteilnahme informiert. Nach Erläuterung der Studienziele und des Studienablaufes wurde das Einverständnis der Patienten erfragt. Alle duplexsonographischen Untersuchungen wurden von derselben Person durchgeführt.

4.2 Patientenkollektiv

Die Daten wurden bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der DOQI-Stadien I–V erhoben. Die Basisdaten können der Tabelle entnommen werden.

	Patienten der Stadien I–IV
Gesamtzahl	152
Alter (in Jahren)	61,1 ± 14,2
Geschlecht (m/w)	71/81 (46,7/53,3%)
Körpergewicht (kg)	84,0 ± 18,1
Körpergröße (cm)	169,1 ± 9,3
Body Mass Index (kg/m²)	29,3 ± 5,7
Herzfrequenz (Schläge/min)	69,4 ± 11,1
Systolischer Blutdruck (mmHg)	168,2 ± 28,4
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	96,9 ± 14,8
Nikotin (j/n)	16/136 (10,5/89,5%)
Diabetes mellitus (j/n)	46/106 (30,3/69,7%)
CVD (j/n)	45/107 (29,6/70,4%)

Tab. 1: Basisdaten des Patientenkollektivs

4.2.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien vordefiniert waren

- Die Einwilligung in die Studienteilnahme
- Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung in den DOQI-Stadien I–V (K/DOQI, 2001):

Kriterien für das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz sind gemäß den DOQI Richtlinien das Vorliegen einer Nierenschädigung mit strukturellen oder funktionellen Auffälligkeiten über mehr als 3 Monate, die sich in pathologischen Auffälligkeiten oder in Markern einer Nierenschädigung (Auffälligkeiten in Blut, Urin, oder in der Bildgebung) manifestieren, oder eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ über 3 Monate, mit oder ohne Nierenschädigung.

GFR ml/min	mit Nierenschädigung:	ohne Nierenschädigung:	
	mit/ ohne Hypertonie	Mit Hypertonie	ohne Hypertonie
>90	I	„nur“ Hypertonie	„normal“
60–89	II	Hypertonie mit GFR↓	„GFR↓“
30–59	III	III	III
15–29	IV	IV	IV
<15	V	V	V

Tab. 2: Definition und Klassifikation der Stadien chronischer Niereninsuffizienz gemäß DOQI Guidelines

Entsprechend dieser Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz zählen von insgesamt 152 Patienten 6 zu Stadium I, 23 zu Stadium II, 56 Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 59 ml/min zu Stadium III, 37 Patienten fallen gemäß dieser Einteilung unter Stadium IV und 30 unter Stadium V.

Zur Abschätzung der GFR wurde die von der „National Kidney Foundation“ und des „National Kidney Disease Education Program“ empfohlene MDRD (modification of diet in renal disease) Formel verwendet.

Die Formel lautet:

$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 270 * \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,007} * (\text{Alter})^{-0,18} * (\text{Blutharnstoff/2,145})^{-0,169}$ <p>* 0,755 (bei Frauen) * 1,178 (bei farbigen Patienten)</p>
--

Der Referenzbereich der GFR liegt zwischen 80 und 140 ml/min (pro 1,73 m²). Erfasst wurde auch die Nierengrunderkrankung der Patienten. Die Verteilung ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

Nierengrunderkrankung	n (absolut/ Prozent)
Diabetische Nephropathie	27 (17,8%)
GN(klinisch/bioptisch gesichert)	18/25 (11,8% / 16.4%)
Obstruktive GN	4 (2,6%)
Nephrosklerose	16 (10,5%)
Nephrolithiasis	2 (1,3%)
Chronischer Harnwegsinfekt	12 (7,9%)
Analgetikaniere	2 (1,3%)
Unbekannt	11 (7,2%)
Sonstige interstitielle NP	1 (0,7%)
ADPKD	8 (5,3%)
Schrumpfnieren	3 (1,9%)
Lebendspender	3 (1,9%)
Andere	20 (13,2%)

Tab. 3: Nierengrunderkrankung der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

4.2.2. Ausschlusskriterien

Das Vorliegen einer Nierenarterienstenose (NAST) führte zum Studienausschluss. Die Diagnose einer signifikanten NAST, d.h. einer Stenose über 50%, wurde duplexsonographisch, bzw. durch MRT, CT oder Szintigraphie gestellt. Mittels Duplexsonographie kann eine relevante Nierenarterienstenose direkt durch Darstellung der Nierenarterien einschl. der Abgänge aus der Aorta bestimmt werden. Hierbei liegt eine NAST vor, wenn die Spitzengeschwindigkeit über 1,8 m/s liegt. Wenn nur die Interlobararterien darstellbar sind, kann bei Vorliegen einer Differenz des RI von mehr als 0,05 eine Nierenarterienstenose indirekt bestimmt werden.

Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit einem Anstieg des Kreatinins um >1 mg/dl innerhalb der letzten 28 Tage.

4.3 Studienablauf

4.3.1 Erfassung von Nierengrunderkrankung, Komorbidität und Medikation

Die Informationen zur Patientencharakterisierung wurden sowohl aus einem standardisierten Interview der Studienteilnehmern, als auch aus einem Krankenblattstudium gewonnen. Bei Diskrepanz zwischen anamnestischen Angaben und Krankenblatt erfolgte eine Einsicht von Originalbefunden.

Erfasst wurde die renale Grunderkrankung sowie das Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronischen Inflammationserkrankungen oder Malignomen.

Als kardiovaskuläre Erkrankungen definiert waren:

- koronare Herzerkrankung (stattgehabter Myokardinfarkt, Koronardilatation oder -Stentung, sowie aortokoronare Bypassoperationen)

- zerebrovaskuläre Erkrankungen (stattgehabter Apoplex mit Symptomatik >24h, Carotis-Endarteriektomie, sowie Carotisstenose)
- periphere arterielle Verschlusskrankung (stattgehabte nicht-traumatische Amputation, periphere Bypass-Operation, sowie periphere arterielle Dilatation/ Stenose).

Ein Diabetes mellitus wurde definiert bei selbstberichteten Diabetes mellitus, Einnahme oraler Antidiabetika oder Insulin, Nüchtern-Blutzucker >126 mg/dl oder Spontan-Blutzucker >200 mg/dl. Erfasst wurde außerdem der HbA1c, hier lagen 105 Patienten unter 6,5%.

Nach einer Ruhepause von 10 Minuten wurden systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz erfasst. Der mittlere arterielle Blutdruck (RRmean in mmHg) wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$\text{RRmean} = \text{RRdia} + ([\text{RRsys} - \text{RRdia}]/3)$$

Der Pulsdruck (in mmHg) wurde bestimmt aus der Differenz von systolischem und diastolischem arteriellen Blutdruck.

$$\text{PP} = \text{RRsys} - \text{RRdia}$$

Zur detaillierten Erfassung von vaskulären Risikofaktoren, stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen und Medikation wurde ein standardisierter Fragebogen von allen Patienten ausgefüllt (siehe Datenerfassungsbogen im Anhang).

Des Weiteren erfolgte eine Durchsicht der Elektrokardiogramme auf Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie. Entsprechend der in der LIFE-Studie vorgeschlagenen und validierten EKG-Kriterien liegt bei einem Sokolow Lyon Index (SV1+RV5-6) von >38 mm und/oder einem Cornell-Produkt (QRS-Dauer · (RaVL + SV3 + 6 mm bei Frauen)) von >2440 mm·ms eine linksventrikuläre Hypertrophie vor (DEVEREUX RB, 2001).

4.3.2 Blutentnahme

Bei allen niereninsuffizienten Patienten wurde unter standardisierten Bedingungen vormittags Blut im Rahmen der Routineblutentnahme der nephrologischen Ambulanz gewonnen. Durch das Zentrallabor der Universitätskliniken des Saarlandes erfolgte die Bestimmung von Serum-Kreatinin, Harnstoff, Albumin, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Differenzialblutbild, Troponin T, Parathormon, CRP, Homocystein und Hba1c. Das LDL-Cholesterin wurde bei einem Triglyceridspiegels <400 mg/dl anhand der Friedewald-Formel errechnet, und ansonsten direkt bestimmt.

4.3.3 Anthropometrie

Die anthropometrischen Untersuchungen beinhalteten die Bestimmung des Körpergewichts und der Körpergröße zur Errechnung des Body Mass Index (BMI). Der BMI zur Adipositasklassifizierung errechnet sich durch den Quotienten aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Meter.

Für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos ist nicht nur der Grad der Adipositas von Bedeutung, sondern auch die Verteilung der Fettdepots. Sie wird durch den „Taille-Hüft-Umfang“ (T/H) oder „Waist-to-Hip ratio“ (WHR) bestimmt. Dieser ist nach Deurenberg wie folgt definiert (DEURENBERG, 1990):

$$\text{WHR} = \text{Waist (Taillenumfang in cm)} / \text{Hip (Hüftumfang in cm)}$$

Die Bestimmung des Hüft- und Taillenumfangs wurde an der gerade stehenden, weitgehend entkleideten Person mit leicht gespreizten Armen durchgeführt. Der Taillenumfang wurde an der schmalsten Körperstelle zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm (Höhe des Bauchnabels) gemessen. Die Bestimmung des Hüftumfangs erfolgte an der breitesten Körperstelle auf der Höhe des Trochanter major.

Das Risiko ist bei der abdominalen Fettverteilung höher als bei der gluteo-femorale Form der Adipositas. Bei abdominaler Adipositas erhöht sich das Gesundheitsrisiko, wenn bei Frauen die WHR $>0,8$ und bei Männern $>1,0$ vorliegt.

4.3.4 Risikoeinschätzung mittels Framingham-Risiko-Score

Die Bestimmung des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgte mittels Errechnung des Framingham-Risiko-Scores. Dieser gibt das Risiko an, innerhalb von 10 Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden. Er errechnet sich aus den Variablen Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Zigarettenrauchen und systolischem Blutdruck. Patienten mit stattgehabtem atherosklerotischen Ereignis, mit Diabetes mellitus, oder einem Risikoscore $>20\%$ werden als Hoch-Risikopatienten eingestuft, Personen mit einem Risikoscore von $10-20\%$ wird ein intermediäres Risiko zugeschrieben. Bei unter 10% ist das Risiko niedrig.

4.3.5 Sonographische Untersuchungen

Für die Ultraschalluntersuchungen wurde das Gerät Acuson Sequoia von Siemens und Handydop (ELCAT, Wolfratshausen, Deutschland) verwendet.

4.3.5.1 Duplexsonographische Untersuchung der Nieren

Die rechte Niere wurde in Rücken- bzw. Linksseitenlage untersucht, die linke Niere in Rechtsseitenlage. Es erfolgte zunächst eine Bestimmung des Nierenvolumens mittels Messung von Nierenlänge, -tiefe und -breite.

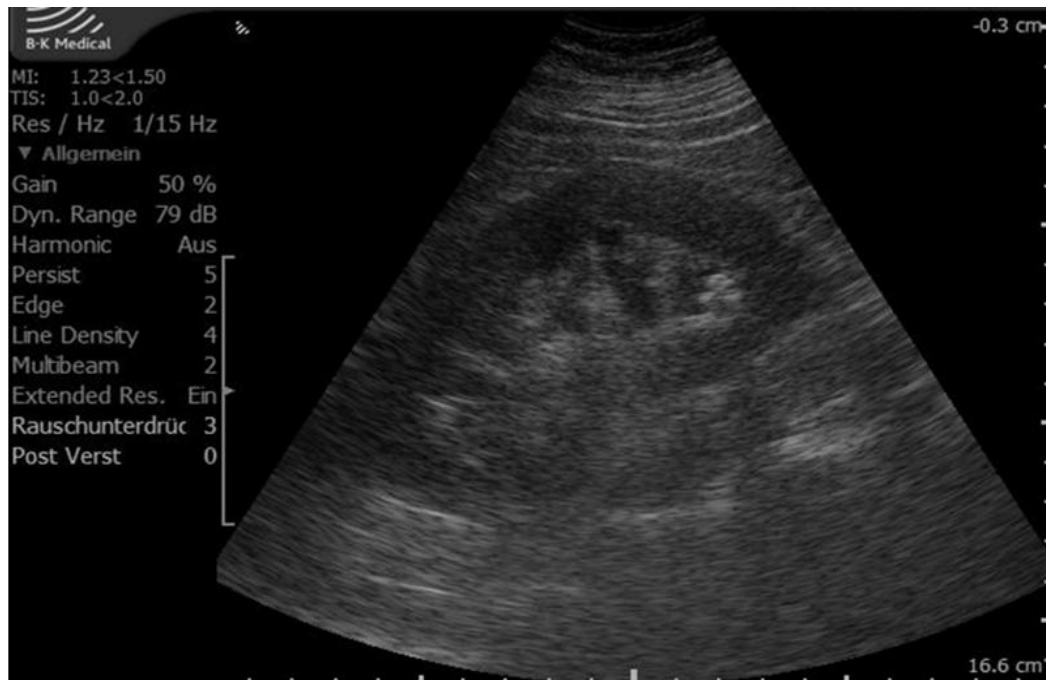


Abb. 1: Sonographische Darstellung einer Niere

Mittels farbcodierter Duplexsonographie wurde beidseits in je drei unterschiedlichen Interlobulararterien entlang der Pyramiden des Ober-, Unter- und Mittelpols Messungen der maximalen systolischen und enddiastolischen Flussgeschwindigkeit durchgeführt. Hieraus lassen sich gemäß der unten stehenden Formeln die intrarenalen Widerstandsindices Resistive Index (nach Pourcelot) und der Pulsatility-Index (nach Gosling) ermitteln. Aus den je drei Werten pro Niere erfolgte die Berechnung eines Mittelwerts. Zur Messung der renalen Widerstandsindizes wurde ein Konkavschallkopf herangezogen. Zur Messung der Widerstandsindizes wurden die Nieren im Längsschnitt dargestellt.

Die Widerstandsindizes errechnen sich wie folgt:

$$RI = (v_{\max \text{ sys}} - v_{\max \text{ enddiast}}) / v_{\max \text{ sys}}$$

$$PI = (v_{\max \text{ sys}} - v_{\max \text{ enddiast}}) / v_{\max}$$

Die Werte der Indices kann zwischen 0 und 1 liegen, ein RI-Wert von über 0,80 wird als pathologisch eingestuft.

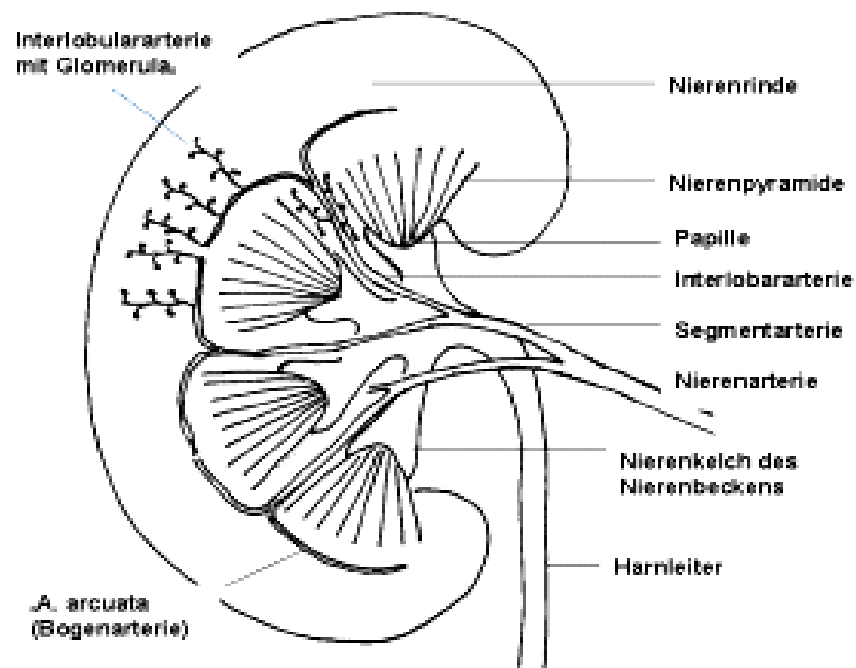


Abb. 2: Schematische Darstellung der renalen arteriellen Versorgung

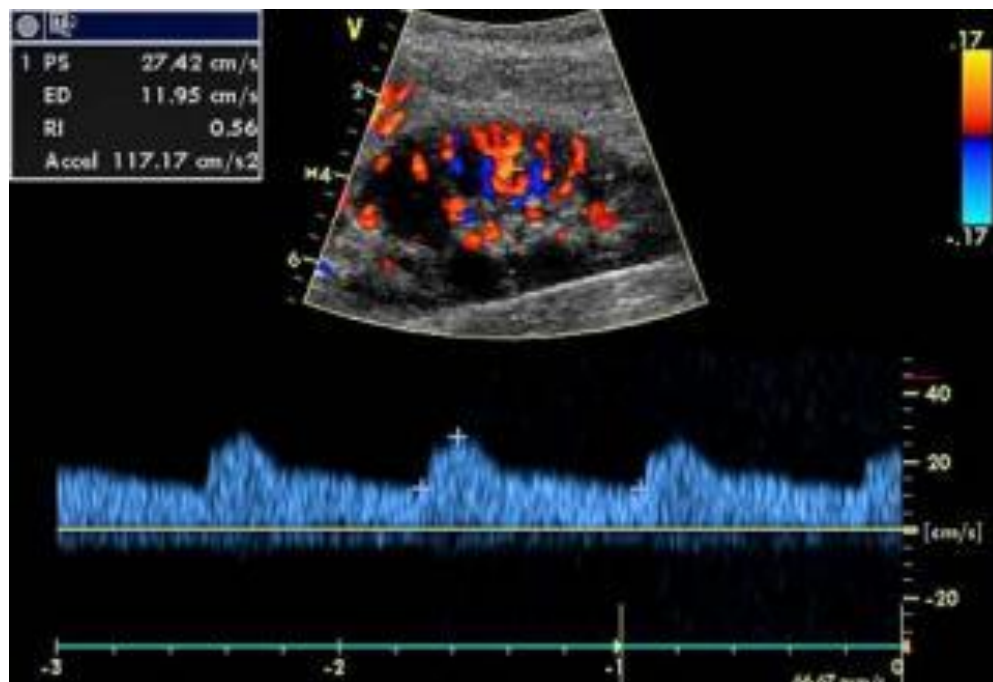


Abb. 3: Duplexsonographische Darstellung der renalen Gefäßversorgung mit arteriellem Dopplerspektrum

4.3.5.2 Sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke

Bei den Patienten wurde die Intima-Media-Dicke (= intima-media thickness = IMT) beider Aa. carotides communes gemessen. Zur Bestimmung der IMT diente ein linearer Schallkopf mit 8,0 MHz. Zur Messung befand sich der Patient bei überstrecktem Kopf in Rückenlage. Nach Lokalisierung der Carotisbifurkation im Querschnitt wurde der Schallkopf um 90° gedreht, um das Gefäß im Längsschnitt darzustellen. Der Bulbusursprung ist definiert als die Stelle, an der die posteriore und anteriore Gefäßwand divergieren.

In der Gefäßwand erkennt man 2 parallele echoreiche Linien, die durch eine echoarme Schicht voneinander getrennt werden:

- lumenseitig: Endothel-Lumengrenze
- außen: Grenze zwischen Media und Adventitia

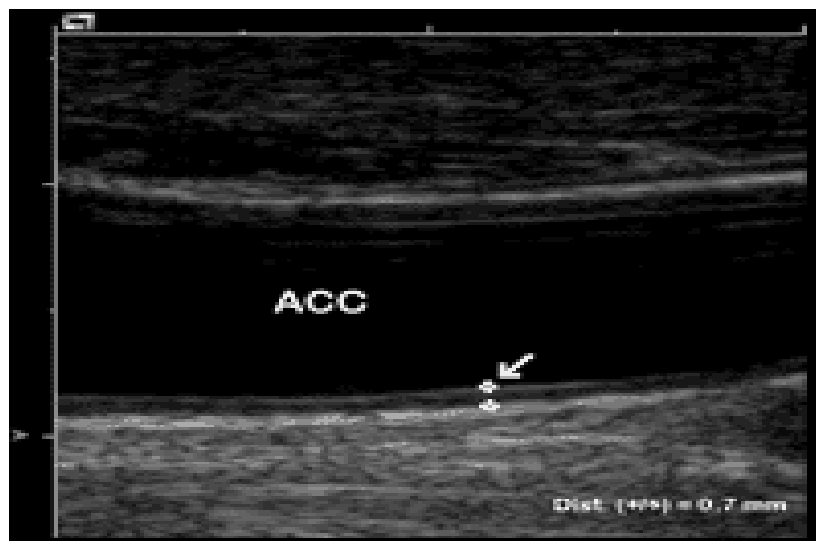


Abb. 4: Sonographische Darstellung der Arteria carotis communis (ACC) mit Ansicht der Intima-Media-Schichtung

Das Doppellinienmuster kann in der schallkopfnahen und -fernen Wand beobachtet werden. Diffuse generalisierte Gefäßwandveränderungen lassen sich von fokalen unterscheiden. Während bei der generalisierten Gefäßwandverdickung die IMT durchgehend vergrößert ist, tritt die fokale Form

herdförmig begrenzt auf, wie z.B. bei Plaques. Echoreiche generalisierte Gefäßwandverdickungen sind typisch bei Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus.

Im Abstand von 1, 2 und 3 cm distal des Bulbusursprungs wurde nun die IMT der sondenfernen Gefäßwand gemessen. Die Gefäße wurden sowohl im Längs- als auch im Querschnitt auf Plaques untersucht, wobei deutlich erkennbare Plaques nicht in die Messung miteinbezogen wurden.

Eine IMT mit Werten größer 1 mm ist stets als pathologisch zu betrachten, insbesondere bei jungen Menschen mit Normalwerten von 0,5 mm (RUBBA, 94). Bei älteren Menschen wird eine IMT von 0,7–0,8 mm als physiologisch angesehen. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko liegt bei Werten von 0,8–0,9 mm vor ((LUDWIG 89, LUDWIG U.STUMPE 94).

4.3.5.3 Bestimmung des Knöchel-Arm-Index

Im Anschluss erfolgte eine beidseitige Messung des systolischen Verschlussdruckes der Aa. brachiales, den Aa. tibiales posteriores und den Aa. dorsales pedes mittels Handydop. Aus dem Quotient aus systolischem Verschlussdruck der Aa. tibiales posteriores und der Aa. brachiales erfolgte eine Bestimmung des Ankle-brachial- (Knöchel-Arm-) Index. Hierzu wurde der niedrigere der beidseitig an der A. tibialis posterior gemessenen Verschlussdrücke zur Berechnung verwendet.

Zur Bestimmung der benötigten Werte wurde am liegenden Patienten nach einer Ruhepause supramalleolär eine konventionelle Blutdruckmanschette angelegt und im Bereich des Fußes die A. tibialis posterior detektiert. Analog der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci markiert das erste hörbare Pulssignal bei Ablassen des Manometerdrucks nach suprasystolischer Stauung den arteriellen systolischen Perfusionsdruck. Als Vergleichswert wurde analog der Perfusionsdruck der A. brachialis (Systemdruck) bestimmt.

4.4 Statistik

Die statistischen Untersuchungen wurden mittels der Prism 4.0 Software (Graphpad, San Diego, USA) durchgeführt. Sofern nicht anders benannt, wurden die vorliegenden Daten als Durchschnittswert \pm Standardabweichung angegeben. Statistische Analysen wurden mittels T-Tests oder univariaten Varianzanalysen (ANOVA) mit nachfolgendem Scheffe Post-Test durchgeführt. Korrelationskoeffizienten wurden mittels Spearman Test berechnet. Anschließend wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse herangezogen, um unabhängige Prädiktoren der intrarenalen Widerstandsindices zu bestimmen. Model 1 beinhaltet die GFR, IMT, das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie und linksventrikulären Hypertrophie und ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Model 2 enthält zusätzlich den Pulsdruck, Model 3 bezieht außerdem das Alter mit ein. Als signifikant gilt ein Wert $<0,05$.

5. Ergebnisse

5.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und renale

Widerstandsindices

In der vorliegenden Studie wurden traditionelle wie nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren auf einen Zusammenhang mit den intrarenalen Widerstandsindices hin untersucht.

Bezüglich der RI-Werte gibt es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (männlich: $75,6 \pm 9,6$ weiblich: $74,9 \pm 9,0$, $p = 0,633$), ebenso wenig differieren die Werte zwischen Rauchern und Nichtrauchern ($72,1 \pm 7,0$ vs. $75,7 \pm 9,5$; $p = 0,168$).

Diabetiker haben im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant erhöhte Widerstandsindices ($80,7 \pm 8,5$ vs. $73,0 \pm 8$, $p < 0,001$).

Zwischen dem systolischen Blutdruck und den renalen Widerstandsindices besteht eine positive Korrelation. Eine negative Korrelation liegt hingegen zwischen diastolischem Blutdruck und den Widerstandsindices vor (vgl. Tab. 4). Der Pulsdruck korreliert hochsignifikant mit den Widerstandsmessungen (vgl. Abb. 5), nicht so der mittlere arterielle Blutdruck ($p = 0,495$, vgl. Tab. 4).

Andere traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren wie Alter, BMI, Parathormon, Troponin T, Homocystein und C-reaktives Protein, wiesen mit den renalen Widerstandsindices eine positive Korrelation auf. Bei Gesamtcholesterin besteht eine negative Korrelation.

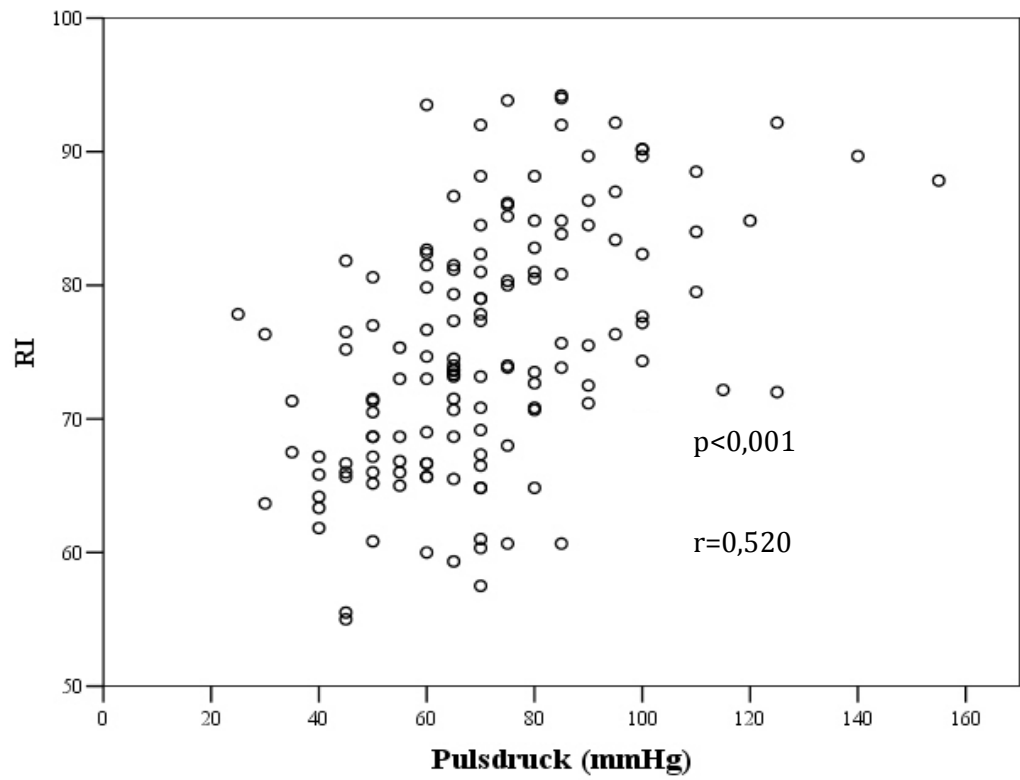


Abb. 5: Korrelation zwischen RI und Pulsdruck

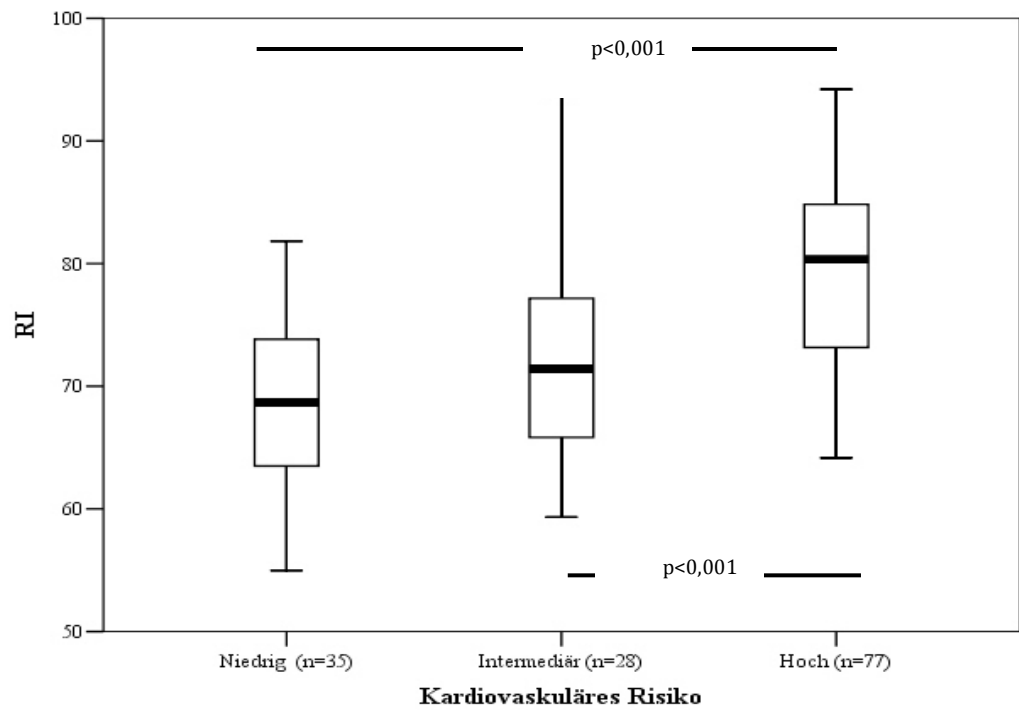


Abb. 6: Korrelation zwischen RI und 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos wurde der Framingham-Risiko-Score herangezogen. Dementsprechend haben 77 Studienteilnehmer ein hohes Risiko (>20%), innerhalb der nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erfahren. 28 Patienten weisen ein intermediäres Risiko (10–20%) auf, 35 Patienten haben ein niedriges Risiko (<10%). Der Resistive Index variiert deutlich zwischen den 3 Risikogruppen. Der RI bei Hochrisikopatienten unterscheiden sich signifikant von Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko (vgl. Abb. 6, ANOVA, $p < 0,05$).

Neben dem Resistive Index wurde auch die IMT auf einen Zusammenhang mit den genannten Risikofaktoren hin untersucht (vgl. Tab. 4).

	RI		IMT	
	r	p	r	p
Alter	0,538	<0,001	0,519	<0,001
BMI	0,174	0,040	0,171	0,043
Waist ratio	0,262	0,002	0,229	0,008
Heart rate	-0,018	0,841	-0,193	0,026
Systolischer RR	0,220	0,009	0,232	0,006
Diastolischer RR	-0,291	<0,001	-0,060	0,481
mittlerer art. RR	-0,058	0,495	0,092	0,277
Gesamtcholesterin	-0,181	0,033	0,015	0,860
HDL	-0,123	0,148	-0,128	0,133
Hba1c	0,341	<0,001	0,262	0,002
Parathormon	0,527	<0,001	0,133	0,122
C-reactives Protein	0,309	<0,001	0,209	0,014
Troponin T	0,322	<0,001	0,198	0,022
Homocystein	0,411	<0,001	-0,013	0,882
Lp(a)	0,039	0,658	-0,058	0,503

Tab. 4: Univariate Korrelation von RI/ IMT mit traditionellen und nicht-traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren

Bei 21 Patienten gibt es elektrokardiographisch Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie. Deren Widerstandsindices unterschieden sich nicht im Vergleich zu Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie ($75,9 \pm 9,9$ vs. $74,8 \pm 9,2$, $p = 0,617$).

5.2. Intrarenale Widerstandsindices und Marker subklinischer Atherosklerose

Der Knöchel-Arm-Index (ABI) wurde bei 110 Patienten gemessen. 65 Patienten wiesen einen pathologischen ABI ($<1,1$, bzw. $>1,4$) auf, bei 109 Patienten lag der Wert im Normalbereich. Probanden mit normalem ABI sind jünger ($57,5 \pm 14,2$ vs. $63,5 \pm 12,0$ Jahre, $p < 0,018$). Sie haben einen niedrigeren systolischen Blutdruck ($159,2 \pm 21,6$ vs. $172,7 \pm 27,9$ mmHg, $p = 0,008$) und Pulsdruck ($60,9 \pm 16,2$ vs. $75,1 \pm 22,2$ mmHg, $p < 0,001$). Die zwei Gruppen unterschieden sich nicht in der Höhe des diastolischen Blutdrucks, im BMI, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, HbA1c, PTH, Lp(a), Homocystein, Troponon T und CRP. Patienten mit normalem ABI haben niedrigere Widerstandsindices ($72,8 \pm 8,6$ vs. $76,5 \pm 9,5$, $p = 0,043$).

Außerdem erfolgte bei 140 Patienten die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes. Hierbei ergab sich eine hochsignifikante Korrelation mit den Widerstandsindices (s. Abb. 7).

Korrelationen zwischen der Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes und verschiedenen traditionellen und nicht-traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren können Tab. 4 entnommen werden.

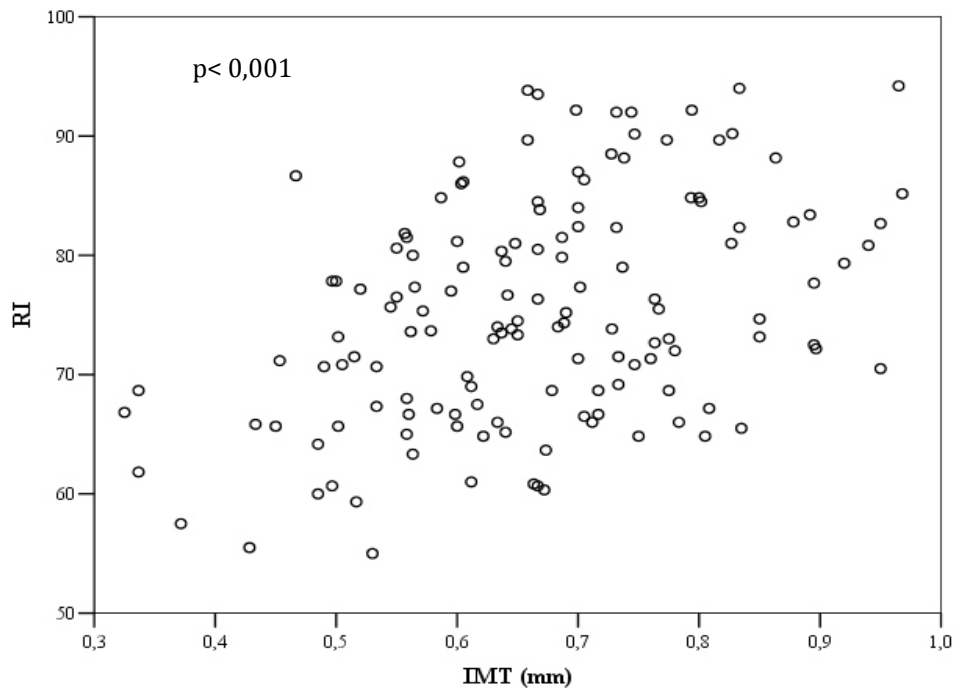


Abb. 7: Korrelation von RI und IMT

Als Faktoren einer multivariablen Regressionsanalyse werden die IMT als Marker subklinischer Atherosklerose, der Framingham-Risiko-Score („Hochrisiko“ vs. „Niedrigrisiko“), die berechnete glomeruläre Filtrationsrate und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und die linksventrikuläre Hypertrophie herangezogen. Diese Variablen sind mit Ausnahme der linksventrikulären Hypertrophie unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Widerstandsindices (vgl. Tab. 10, Modell 1). Auch nach Einschluss von Pulsdruck als weiteren Faktor bleibt diese Tatsache bestehen (Modell 2). Jedoch geht die Signifikanz als unabhängige Risikofaktoren bei der Intima-Media-Dicke und dem Framingham-Risiko-Score nach Einschluss von Alter verloren (Modell 3).

	Modell 1			Modell 2			Modell 3		
abhängige Variable: RI	r	SD	p	r	SD	p	r	SD	P
	69,46	3,330	,000	64,508	3,450	,000	59,972	3,462	,000
GFR (ml/min/1,73 m ²)	-,113	,021	,000	-,116	,020	,000	-,106	,019	,000
IMT (mm)	11,54	4,709	,016	8,927	4,554	,052	,896	4,763	,851
Diabetische NP	7,800	1,696	,000	5,489	1,736	,002	6,603	1,669	,000
“Hochrisiko”	3,485	1,347	,011	2,608	1,309	,048	1,475	1,273	,249
Pulsdruck (mmHg)				,108	,029	,000	,082	,028	,005
Alter							,193	,048	,000

Tab. 5: multiple lineare Regressionsanalyse mit RI als abhängige Variable (r= Regressionskoeffizient/ SD= Standardabweichung/ p= Signifikanz)

5.3 Intrarenale Widerstandsindices in Abhängigkeit von Nierenfunktion und Nierengrunderkrankung

Die renalen Widerstandsindices steigen mit dem Abnehmen der renalen Funktion linear an (vgl. Abb. 8, ANOVA, $p < 0,05$).

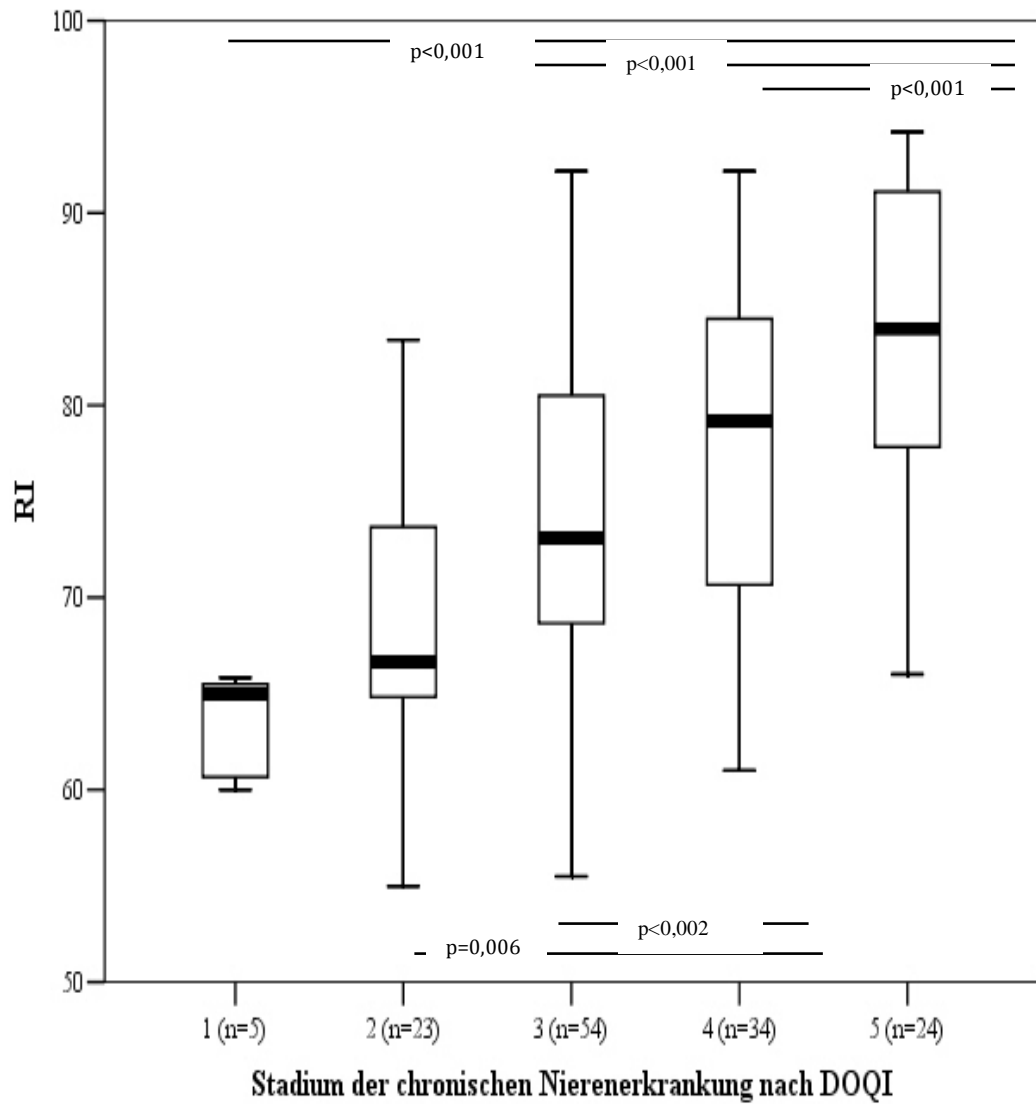


Abb. 8: Widerstandsindices in Abhängigkeit von der renalen Funktion

Patienten mit diabetischer Nephropathie weisen höhere Widerstandsindices auf als Patienten mit anderen renalen Erkrankungen. Unter den anderen

chronischen Nierenerkrankungen gibt es keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abb. 9, ANOVA, $p < 0,05$).

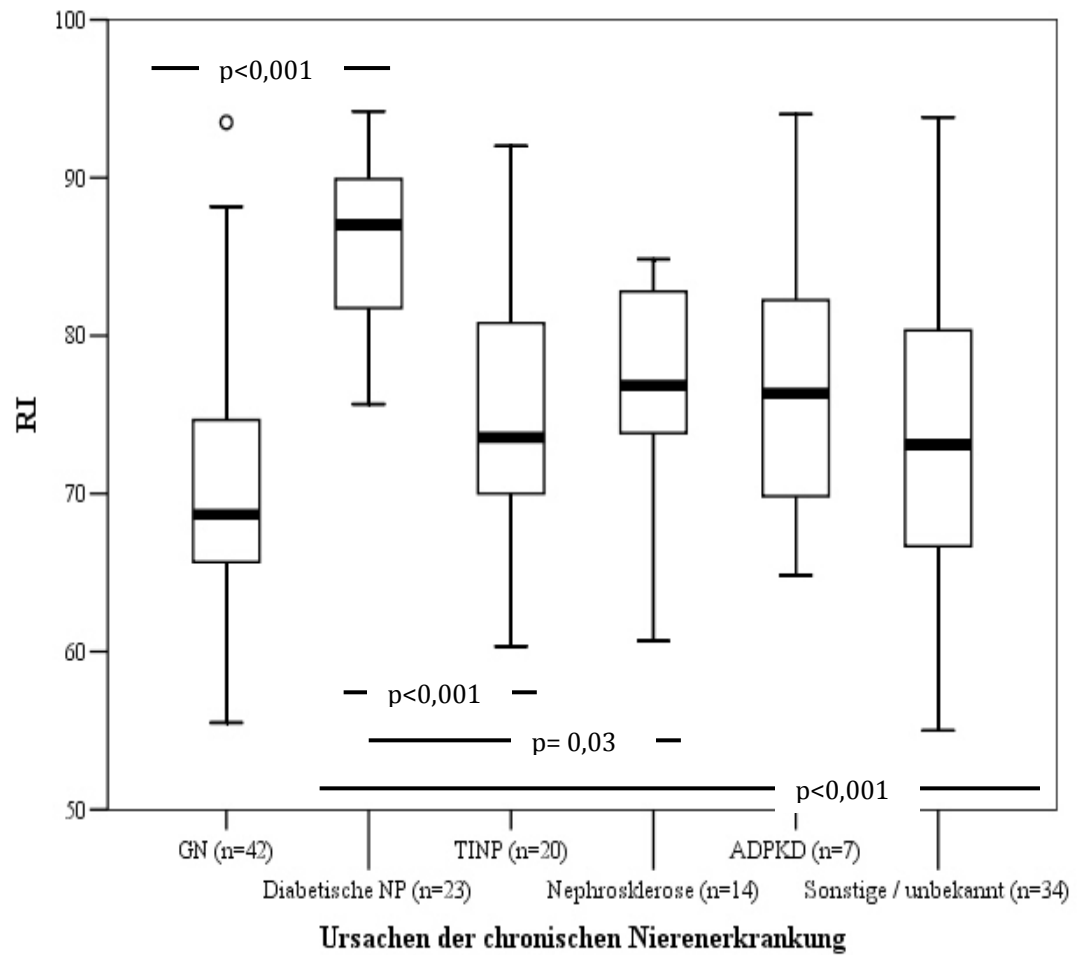


Abb. 9: Korrelation von RI und Nierengrunderkrankung

6. Diskussion

Die Duplexsonographie ist in der Nephrologie ein etabliertes Diagnostikum. Die duplexsonographisch ermittelbaren Widerstandsindices werden bereits zur Prognoseeinschätzung bei Niereninsuffizienz herangezogen. Jedoch fehlt noch das ausgereifte Verständnis der unterschiedlichen Einflussgrößen, so dass eine vollständige Klärung ihrer Wertigkeit in der Nierendiagnostik und vor allem in der Prädiktion zukünftiger renaler Ereignisse noch aussteht. Zu klären ist vor allem, ob die intrarenalen Widerstandsindices eigenständige lokale renale Marker mit prädiktivem Wert sind, oder ob sie lediglich etablierte Marker einer generalisierten Atherosklerose darstellen.

In mehreren großen prospektiven Studien untersuchte Radermacher et al. den prädiktiven Wert duplexsonographisch gemessener erhöhter intrarenaler Widerstandsindices bei unterschiedlichen Patientenkollektiven. Als pathologisch erhöht war hierbei ein Wert von $>0,8$ definiert.

Bei Patienten mit einer Nierenarterienstenose sollte ein Parameter identifiziert werden, mittels dessen Hilfe man bereits vor der Intervention abschätzen kann, bei welchen Personen eine Verbesserung der Nierenfunktion, des arteriellen Blutdrucks sowie des renalen Überlebens erwirkt werden kann. Bei Patienten mit einer pathologischen Erhöhung der intrarenalen Widerstandsindices zeigte sich ein schlechteres Outcome nach Angioplastie oder operativem Eingriff, es konnte keine relevante Verbesserung der vorgegebenen Zielparameter erwirkt werden (RADERMACHER J 2001).

Eine weitere prospektive Studie untersuchte den Zusammenhang von pathologisch erhöhten Widerstandsindices mit dem Voranschreiten der Niereninsuffizienz bei Patienten mit neu diagnostizierter chronischer Niereninsuffizienz. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem $RI > 0,8$ signifikant häufiger eine Progression der Niereninsuffizienz mit einer Verminderung der Kreatininclearance um mehr als 50% aufzeigen, vermehrt auf Nierenersatzverfahren angewiesen sind und eine erhöhte Mortalität haben (RADERMACHER J, 2002). Ergänzend wurde eine prospektive Studie bei

Nierentransplantierten mit gleichermaßen definierten Endpunkten durchgeführt. Pathologisch erhöhte Widerstandsindices zeigten hierbei eine signifikante Assoziation mit einem rascheren Verlust des Transplantatüberlebens (RADERMACHER J, 2003).

Mehrere kleinere Studien befassten sich ebenfalls mit der Bedeutung der Widerstandsindices bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (PETERSEN LJ, 1997; SPLENDIANI G, 2002; IKKEE R, 2005). Der prognostische Wert für das Voranschreiten der Niereninsuffizienz konnte jeweils bestätigt werden. Die Autoren schlagen aufgrund ihrer Erkenntnisse vor, die Bestimmung der Widerstandsindices als Standarddiagnostikum bei der chronischen Niereninsuffizienz zu werten und als Prognosemarker heranzuziehen.

Obgleich es von zentraler Bedeutung für den Patient und für den behandelnden Arzt ist, das Voranschreiten einer chronischen Nierenerkrankung abzuschätzen, müssen neue Prognosemarker vor ihrer Einführung in die klinische Routine auf ihre Reliabilität und Validität getestet werden. Daher ist zuvor ein tiefergreifendes Verständnis der die Widerstandsindices beeinflussenden Faktoren zwingend erforderlich.

Bis heute sind die physiologischen Faktoren, die die intrarenalen Widerstandsindices beeinflussen, nicht hinreichend untersucht. Anders als ihr Name suggeriert, dürfen die intrarenalen Widerstandsindices nicht als direkte Messparameter des physikalischen Widerstandes im Bereich der Arteriolen der Nieren betrachtet werden. Vielmehr erscheinen sie als komplexes Integral verschiedener physiologischer Parameter, der nicht allein organspezifisch intrarenale, sondern auch systemische Gefäßveränderungen widerspiegelt.

Die vorliegende Studie untersucht nun, inwieweit intrarenale Widerstandsindices organspezifische Prognosemarker bei Patienten mit chronischer, noch nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind, bzw. inwieweit sie mit etablierten Markern subklinischer atherosklerotischer Gefäßveränderungen (definiert als Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes; Knöchel-Arm-Index) und mit kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Framingham-Risiko-Score, korrelieren.

Prinzipiell kann der Zusammenhang zwischen erhöhten Widerstandsindices und dem Voranschreiten einer Niereninsuffizienz durch zwei Mechanismen erklärt werden: Frühere Studien betrachten den Resistive-Index und den Pulsatility-Index als direkte Messparameter des intrarenalen Widerstandes (NORRIS CS, 1984). Unter dieser Annahme kann eine Erhöhung der Widerstandsindices unmittelbar durch eine Zunahme des lokalen renalen Widerstandes aufgrund unspezifischer renaler Prozesse mit konsekutiver Verminderung des intrarenalen Gefäßquerschnitts verursacht werden. Auf diese Hypothese stützt sich der Vorschlag, duplexsonographisch bestimmte Widerstandsindices zur Evaluation renaler Erkrankungen heranzuziehen (RADERMACHER J, 2002; SHIMIZU Y, 2001; MARSDEN PA, 2003) und erklärt die Bezeichnung der Messwerte als „Widerstandsindices“. Teilweise werden die Begriffe „Widerstandsindices“ und „renaler Gefäßwiderstand“ als Synonym verwendet.

Neuere experimentelle Studien verweisen aber auf die Komplexität der duplexsonographisch gemessenen Widerstandsindices, die eine Vielzahl von Faktoren widerspiegeln.

6.1 Physiologische Einflussfaktoren der intrarenalen

Widerstandsindices

Bude et al. untersuchten in einem In-vitro-Modell Zusammenhänge von Widerstandsindices, vaskulärer Compliance und Gefäßwiderstand. Hierzu wurden in einem Rohrsystem, in dem die Parameter Widerstand und Compliance verändert werden konnten, Widerstandsindices bestimmt. Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Widerstandsindices von beiden Faktoren. Je niedriger die Compliance im Modell allerdings war, desto geringer war die Abhängigkeit vom Gefäßwiderstand. Bei einem starren Rohrsystem (fehlende Compliance) waren die Widerstandsindices letztlich komplett unabhängig von dem Gefäßwiderstand (BUDE RO, 1999).

Auch andere physiologische Parameter nehmen signifikant Einfluss auf die Widerstandsindices. Anhand eines ex vivo Modells mit extrakorporal perfundierten Kaninchennieren wurde der Zusammenhang zwischen Widerstandsindices, intrarenalem Gefäßwiderstand und Pulsdruck untersucht. Jeder Parameter konnte hierbei unabhängig von den anderen verändert werden. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem RI und dem Pulsdruck gefunden, wohingegen erst ein durch pharmakologisches Eingreifen völlig unphysiologisch überhöhter Gefäßwiderstand Einfluss auf die Widerstandsindices nahm und einen Anstieg der Widerstandsindices verursachte (TUBLIN ME, 1999).

Claudon et al. konnten an einem in vivo Modell, bei dem eine akute Harnstauung bei Yorkshire-Schweinen erzeugt wurde, zeigen, dass die Widerstandsindices mit dem steigenden urethralen Druck und dem renalen Perfusionsdruck korrelieren, während keine Korrelation mit dem renalen Gefäßwiderstand besteht (CLAUDON M, 1999).

Diese Erkenntnisse konnten in einem ex vivo Modell bestätigt werden. In isolierten perfundierten Kaninchennieren resultierte eine urethrale Drucksteigerung im Sinne einer akuten Harnstauung in eine Erhöhung der Widerstandsindices (MURPHY ME, 2000).

Widerstandsindices korrelieren sowohl mit dem intraurethralen Druck als auch mit dem renalen Gefäßwiderstand. Im Gegensatz zur mechanischen Erhöhung des Widerstands ist bei einer pharmakologisch induzierten Erhöhung des renalen Gefäßwiderstands die Assoziation zwischen Gefäßwiderstand und den Widerstandsindices erheblich geringer. Folglich lassen sich erhöhte Widerstandsindices bei akuter Harnretention nicht ausreichend durch einen Anstieg des Gefäßwiderstands erklären. Die Korrelation von urethraler Drucksteigerung und erhöhten Widerstandsindices in isolierten Kaninchennieren wird durch die Übertragung des urethralen Drucks auf das Interstitium erklärt. Die Differenz von intraarteriellem und interstitiellem Druck, der transmurale Druck, sinkt unter diesen Umständen und verändert so die Compliance der Gefäße. Bei Vorliegen einer akuten Obstruktion der ableitenden Harnwege liegt der Haupteffekt des interstitiellen Drucks auf das

Gefäßsystem in der Diastole. Auf diese Weise wird der Quotient aus systolischem und diastolischem Blutfluss verändert und die Widerstandsindices steigen.

Zugegebenermaßen können diese in In-vitro-Modellen und bei Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse nicht unmittelbar auf die Situation im Menschen übertragen werden. Das hauptsächliche Problem hierbei liegt in der fehlenden Darstellbarkeit renaler Autoregulationssysteme. Zum Beispiel wurde in dem extrakorporal perfundierten Modell mit Kaninchennieren, bei dem eine größere Korrelation der Widerstandsindices mit dem Pulsdruck als mit dem renalen Gefäßwiderstand gezeigt wurde, eine Flüssigkeit benutzt, die einem deutlich erniedrigten unphysiologischen Hämatokrit von nur 1,25% entsprechen würde (TUBLIN ME, 1999). Da Hämoglobin als Speicher für Stickstoffmonoxid fungiert, könnte in einem Perfusionssystem mit erniedrigtem Hämatokrit und somit konsekutiv erhöhtem Stickstoffmonoxidspiegel mit einer hierdurch erhöhten vasodilatatorischen Wirkung eine große Rolle spielen und die Befunde durch sehr niedrigen renalen vaskulären Widerstand verfälschen. Dennoch schwächen diese in experimentellen Studien gewonnenen Daten die Annahme, dass hauptsächlich der renale Gefäßwiderstand die renalen Widerstandsindices beeinflusst. Stattdessen erweisen sich eine verminderte Compliance und eine Erhöhung des Pulsdrucks, die jeweils aus einem systemischen Gefäßschaden resultieren können, als Hauptursache pathologischer Widerstandsindices. Da Patienten mit fortgeschrittener systemischer Gefäßschädigung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung und das Voranschreiten einer chronischen Niereninsuffizienz und Tod haben, kann die prognostische Bedeutung erhöhter Widerstandsindices durch die Assoziation systemischer Gefäßschäden sowohl mit den Widerstandsindices als auch mit dem renalen Outcome und Patientenüberleben erklärt werden.

6.2 Klinische und histopathologische Nachweise von Atherosklerose und Widerstandsindices

Hiermit übereinstimmend, dass die renalen Widerstandsindices eher systemische Gefäßveränderungen widerspiegeln als spezifische renale Marker sind, sind neuere histopathologische und klinische Studien. Ikee et al. führten bei 33 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz duplexsonographische Bestimmungen der Widerstandsindices sowie daran anschließend eine Biopsie durch, desweiteren erfolgten eine Erhebung klinischer und laborchemischer Daten. Histologisch erfolgte eine Untersuchung auf Atherosklerose, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie, Glomerulosklerose oder interstitielle Veränderungen. Es konnte eine signifikante Korrelation des Alters, der Kreatinin-Clearance und β 2-Mikroglobulin-Ausscheidung mit dem Urin, sowie aller histopathologischen Parameter mit den Widerstandsindices gezeigt werden. Die Atherosklerose zeigte die stärkste Korrelation mit den Widerstandsindices und blieb als einzige in einer anschließenden multivarianten Regressionsanalyse ein unabhängiger Parameter für erhöhte Widerstandsindices bestehen (IKEE R, 2005).

In den oben erwähnten experimentellen Studien erwiesen sich sowohl eine verminderte Compliance als auch ein erhöhter Pulsdruck als beeinflussende Faktoren für die Widerstandsindices. Beide Einflussgrößen sind Ausdruck einer systemischen Gefäßschädigung. In klinischen Studien konnte eine starke Assoziation zwischen einer verminderten arteriellen Compliance und dem Schweregrad der Atherosklerose festgestellt werden. Herrington et al. wiesen nach, dass die Compliance von Gefäßen der unteren Extremitäten mit dem Ausmaß der Aortenverkalkung übereinstimmten (HERRINGTON DM, 2004). Popele et al wiesen eine starke Assoziation der Steifigkeit von Aorta und A. carotis communis mit Zeichen der Atherosklerose nach. Als Zeichen generalisierter Atherosklerose wurden Plaques in den Karotiden und in der Aorta, sowie eine pathologische IMT der Karotiden gewertet. Bei Vorliegen einer pAVK war ebenfalls eine erhöhte Steifigkeit nachweisbar (POPELE NM,

2001). Dies erklärt sich durch die vermehrte Steifheit der Gefäße und somit verminderter Compliance bei Atherosklerose, beziehungsweise führt eine Verminderung der Compliance zu einer Schädigung der Gefäßwand und somit zu atherosklerotischen Gefäßveränderungen.

6.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Widerstandsindices

Bei den der Studie zugeführten Patienten haben wir außerdem kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst, um sie auf einen Zusammenhang mit den duplexsonographischen Widerstandsindices hin zu untersuchen. Erfasst wurden sowohl klassische Risikofaktoren, wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Alter und Geschlecht, als auch nicht-klassische Risikofaktoren, wie Homocysteinämie, Troponin T und C-reaktives Protein.

Der arterielle Hypertonus ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren sowohl für atherosklerotische Erkrankungen, also der koronaren Herzerkrankung und der cerebrovaskulären Verschlusskrankung, als auch der terminalen Niereninsuffizienz. Der systolische Blutdruck sowie der Pulsdruck sind gegenüber dem diastolischen Blutdruck die zuverlässigeren Faktoren, um das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zu beurteilen (COHN, 2004).

Wir fanden in der vorliegenden Studie eine positive Korrelation der Widerstandsindices zum systolischen Blutdruck und eine negative mit dem diastolischen Blutdruck. Wie zu erwarten, ergibt sich daraus kein Zusammenhang mit dem mittleren arteriellen Blutdruck. Die Ergebnisse von Tublin und Krumme et al. bestätigend (TUBLIN, 1999; KRUMME, 1997) fanden wir außerdem eine hochsignifikante Korrelation der Widerstandsindices mit dem Pulsdruck. Krumme et al. erklären diesen Zusammenhang dadurch, dass der Pulsdruck Auskunft über die Compliance der Gefäße gibt. Die Compliance selbst sinkt bei zunehmender Atherosklerose aufgrund der verminderten Windkesselfunktion.

In den bereits diskutierten Studien zu Tierversuchen und In-vitro-Modellen konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen den Widerstandsindices und der vaskulären Compliance gezeigt werden. Hierbei wird bereits erkennbar, dass die intrarenalen Widerstandsindices systemisch beeinflusste Größen sind.

Des Weiteren weisen Patienten, die an einem Diabetes mellitus als weiterem traditionellen kardiovaskulären Risikofaktor leiden, höhere Widerstandsindices auf als Nicht-Diabetiker.

Derchi et al. fanden bei Patienten mit nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus ohne Einschränkung der Nierenfunktion signifikant erhöhte Widerstandsindices gegenüber Nichtdiabetikern (DERCHI LE, 1994).

Boeri et al. (BOERI, 1998) zeigten bei Diabetikern mit normaler Nierenfunktion, dass erhöhte intrarenale Widerstandsindices mit makrovaskulären atherosklerotische Veränderungen der unteren Extremitäten korrelieren. Die Studiengruppe schließt daraus, dass eher die Makroangiopathie, nicht die Mikroangiopathie, hauptsächlich für die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern verantwortlich ist.

In der vorliegenden Studie bleibt in einer multivariablen Regressionsanalyse der Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Widerstandsindices auch nach Einschluss von Alter und Pulsdruck signifikant bestehen. Der unabhängige Zusammenhang zwischen den Widerstandsindices und Diabetes mellitus verdeutlicht den Einfluss einer systemischen Gefäßschädigung auf die Höhe der Widerstandsindices.

In der vorliegenden Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern oder ein geschlechtsspezifischer Unterschied als weitere klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren nachweisen. Allerdings unterscheiden sich Raucher und Nicht-Raucher deutlich in ihrem Lebensalter, so dass ein negativer Einfluss des Nikotinkonsums auf die Widerstandsindices durch den Altersunterschied überdeckt wird.

Alter, BMI, Gesamtcholesterin, sowie nicht-klassische Risikofaktoren wie PTH, Trop T, Homocystein sowie C-reaktives Protein wiesen eine signifikante Korrelation auf.

Nachdem die Atherosklerose als chronisch-inflammatorische Erkrankung definiert wird, finden sich bei vaskulären Risikopatienten erhöhte CRP-Spiegel im Plasma. Ein erhöhter CRP-Spiegel wird als Frühzeichen atherosklerotischer Veränderungen diskutiert (RIDKER PM, 1997; BERK BC, 1990). Inwieweit das CRP selbstständig zur Progression atherosklerotischer Läsionen beiträgt, erscheint unklar. So wurde 1998 CRP von Torzewski in tiefen Schichten der Intima menschlicher Koronararterien mit frühen atherosklerotischen Läsionen ebenso wie in Schaumzellen zusammen mit aktivierten Komplementfaktoren nachgewiesen (TORZEWSKI J, 1998). Außerdem scheint das CRP einen direkten proinflammatorischen Effekt auf Endothelzellen aufzuweisen und induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen (PASCERI V, 2000). Die Ansammlung von Makrophagen geht mit erhöhten Plasmaspiegeln von Fibrinogen und C-reaktivem Protein einher (RIDKER PM 1997; HAVERKATE F, 1997; TOSS H. 1997). Entzündungsmarker, wie das CRP, sind bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit klinischen Zeichen der KHK beträchtlich erhöht (STENVINKEL P, 2002).

6.4 Intrarenale Widerstandsindices und Marker generalisierter (subklinischer) Atherosklerose

Aufgrund dieser Zusammenhänge ist eine weitere Abklärung der Assoziation generalisierter Atherosklerose mit intrarenalen Widerstandsindices obligat. Die Entstehung der Atherosklerose geht den klinischen Symptomen oft um viele Jahre voraus. Die Progression bleibt solange klinisch stumm, bis die Läsionen zu einer relevanten Lumeneinengung mit potentiell nachfolgendem thrombotischen Gefäßverschluss führen.

Unseres Wissens wurde bislang die Beziehung zwischen intrarenalen Widerstandsindices und systemischen vaskulären Veränderungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht untersucht. Im Gegensatz zu den In-vitro-Modellen mit einer unmittelbaren Messung der Compliance haben wir zur nichtinvasiven Einschätzung einer generalisierten Atherosklerose klassische

Marker auch einer noch subklinischen Atherosklerose herangezogen, die sonographisch bestimmbare Intima-Media-Dicke der A. carotis communis und den Knöchel-Arm-Index.

6.4.1 Intrarenale Widerstandsindices und die IMT

Die Intima-Media-Dicke ist ein physikalisches Artefakt, der sogenannte "Grenzzonenreflex" (TERWEY, 1984). Der Grenzzonenreflex entsteht durch Reflexion der Schallwellen an Grenzflächen zweier unterschiedlicher Strukturen, in diesem Fall Blut und Intima. Jede dieser Strukturen besitzt einen spezifischen Schallwiderstand, der in der Physik als Impedanz bezeichnet wird. Je größer dieser Impedanzunterschied ist, desto stärker ist die resultierende Reflexion. Der Impedanzsprung zwischen Blut und Gewebe ist so groß, dass sich die Gefäßwand durch eine Reflexion an der Außen- und Innenfläche darstellt. Pignoli et al. untersuchten die Arteria carotis communis histologisch um zu beweisen, dass sonographisch bestimmte Intima-Media-Dicke mit der histologisch bestimmten Dicke von Intima und Media in etwa übereinstimmt (PIGNOLI, 1986). Bei den Messungen der schallkopffernen Wand stimmten die Ergebnisse mit der exakten histologischen Messung am Karotisresektat überein (WONG, 1993, PIGNOLI, 1986). Daher gilt die Intima-Media-Dicke als kardiovaskulärer Prognosemarker (BOTS, 1997; O'LEARY, 1999). In mehreren vorangegangenen Studien konnten bei nierengesunden Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie Zusammenhänge zwischen intrarenalen Widerstandsindices und einer verdickten Intima-Media der A. carotis communis nachwiesen werden. So fanden Pontremoli et al. bei Personen mit unbeeinträchtigter Nierenfunktion, eine positive Korrelation zwischen den Widerstandsindices und dem systolischen Blutdruck, sowie mit der IMT der Carotiden. Außerdem wiesen Personen mit erhöhten Widerstandsindices vermehrt echokardiographische Zeichen der Linksherzhypertrophie auf (PONTREMOLI, 1999). Dabei führte die Arbeitsgruppe den erhöhten Resistive-Index auf einen hypertensiven atherosklerotischen intraparenchymalen Gefäßschaden der Niere zurück.

Okura et al. schließen aus der Korrelation zwischen der Widerstandsindices und der IMT der A. carotis communis, dass eine Erhöhung der Widerstandsindices durch eine vermehrte Steifigkeit peripherer Arterien bedingt sind und somit zur Beurteilung einer generalisierten Atherosklerose bei Personen mit essentieller Hypertonie herangezogen werden können (OKURA, 2004).

Auch Shimizu et al. zeigten bei Personen mit essentieller Hypertonie eine Korrelation von erhöhten Widerstandsindices mit dem Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie sowie nachweislicher Atherosklerose der A. carotis communis. Shimizu et al. schließen daraus, dass die intrarenalen Widerstandsindices durch eine durch hypertensive Blutdruckwerte verursachte frühzeitige renale Schädigung bedingt sind (SHIMIZU, 2001).

Derchi et al. bestätigen diese Hypothese, sie deuten die Korrelation einer eingeschränkten Nierenfunktion mit erhöhten intrarenalen Widerstandsindices bei gleichzeitiger verdickter Intima-Media der Aa. Carotides communes bei Patienten mit einer nichttherapierten essentiellen Hypertonie als eine intra- wie extrarenale Manifestation einer Atherosklerose (DERCHI, 2005).

Bei Nierentransplantierten sind die intrarenalen Widerstandsindices nicht mit der Transplantatfunktion, jedoch mit der IMT der Carotiden sowie mit dem Knöchel-Arm-Index, also traditionellen Markern systemischer Atherosklerose, assoziiert (HEINE GH, 2005).

6.4.2 Intrarenale Widerstandsindices und der ABI

Die Bestimmung des ABI erlaubt es, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bereits im asymptomatischen Stadium zu erfassen. In einer Studie aus dem Jahr 2003 gaben nur 18% der Personen mit erniedrigtem ABI Claudicatio-Symptomatik an (MURABITO, 2003). Nebenbei kann man aus dem ABI nicht nur auf das Vorliegen einer pAVK schließen, es kann auch eine allgemeine Aussage über den Gefäßstatus gemacht werden. Zheng et al folgerten, dass erniedrigte ABI-Werte, insbesondere solche unter 0,9, Marker einer generalisierten Atherosklerose sind. Untersucht wurde hier die Assoziation einer Verminderung des ABI mit dem Auftreten von KHK,

Plaques und erhöhte IMT in den Karotiden, sowie Apoplex (ZHENG, 1997). Bei einem Studienkollektiv von älteren Patienten mit arterieller Hypertonie war nach Alters- und Geschlechtsangleichung ein $ABI < 0,9$ mit einem zwei- bis dreimal größeren Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert (NEWMAN, 1993). Außerdem konnte bei einem ABI unter 0,9 eine erhöhte Schlaganfallinzidenz aufgezeigt werden (MURABITO, 2003).

Auch bei Dialysepatienten ist der mittlere ABI gegenüber gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigt. In einer multivariablen Regressionsanalyse stellte sich der erniedrigte ABI in der Vorhersage für die kardiovaskuläre Mortalität als von anderen Risikofaktoren unabhängig dar. Auch bei separater Untersuchung von Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich ein niedriger ABI als zuverlässiger Marker (ONO, 2003).

In einer großen prospektiven Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass auch ein Knöchel-Arm-Index (ABI) über 1,4 die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (RESNICK, 2004). In der vorliegenden Studie wurden sowohl Werte $< 1,1$ als auch Werte $> 1,3$ als pathologisch gewertet.

Der prädiktive Wert des ABI bzgl. des kardiovaskulären Risikos wurde in unterschiedlichen Studien ausreichend untersucht und bestätigt. In der vorliegenden Studie konnte eine Assoziation des pathologischen ABI mit einer Erhöhung des RI gezeigt werden, wenngleich diese auch nicht signifikant ist.

Wir schließen daher und in Ergänzung zu den oben aufgeführten Assoziationen der Widerstandsindices mit der Intima-Media-Dicke auf einen deutlichen Zusammenhang der intrarenalen Widerstandsindices mit einer subklinischen Atherosklerose.

6.5 Einfluss der Nierenfunktion auf die intrarenalen Widerstandsindices und deren Verhalten bei verschiedenen Nierengrunderkrankungen

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl die Art und das Stadium einer renalen Erkrankung, als auch systemische atherosklerotische Veränderungen unabhängige Einflussgrößen für die intrarenalen Widerstandsindices darstellen. Diese Erkenntnis stützt Studien, die eine deutliche Korrelation von Nierenfunktion und intrarenalen Widerstandsindices bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz gezeigt haben (RADERMACHER J, 2002). Jedoch ist hier keine Einschätzung der systemischen Atherosklerose erfolgt. Die Korrelation zwischen Nierenfunktion und intrarenalen Widerstandsindices lässt sich bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation nicht finden. Heine et al. konnten ihre Studienhypothese bestätigen, dass die intrarenalen Widerstandsindices bei Patienten mit Nierentransplantat mit dem kardiovaskulären Risiko und subklinischer Atherosklerose assoziiert sind. Transplantierte mit hohem kardiovaskulären Risiko nach dem Framingham-Risiko-Score haben höhere Widerstandsindices. Diese waren außerdem mit pathologischer IMT der Karotiden und einem pathologischem ABI assoziiert. Dahingegen konnte keine Korrelation zwischen den Widerstandsindices und der glomerulären Filtrationsrate oder dem Alter des Transplantatspenders festgestellt werden. Sie folgerten daraus, dass die Widerstandsindices nicht als organspezifische Marker einer lokalen Nierenschädigung betrachtet werden sollten (HEINE GH, 2005).

Bei Nierentransplantierten korreliert die Nierenfunktion in uni- (HEINE GH, 2005; RESTREPO-SCHAFFER IK, 1999) respektive in multivariaten (KRUMME B, 1997) Analysen nicht mit den Widerstandsindices. Stattdessen ergab sich eine Assoziation der Widerstandsindices mit dem Alter sowie dem Pulsdruck (KRUMME B, 1997), bzw. dem arteriellen Blutdruck (RESTREPO-SCHAFFER IK 1999) des Empfängers.

Dies könnte dadurch erklärt werden, dass eine Nierenfunktionseinschränkung bei Langzeit-Transplantierten meist auf eine Transplantatnephropathie zurückzuführen ist, welche durch relativ einheitliche Veränderungen der intrarenalen Gefäße charakterisiert ist (NANKIVELL BJ, 2003). Diese Beobachtung könnte zur Erklärung beitragen, warum die Widerstandsindices bei diesem Patientenkollektiv unspezifisch sind.

Im Gegensatz hierzu bieten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Vielzahl an intrarenalen Veränderungen, die in sehr unterschiedlichem Ausmaß vaskulär, glomerulär, tubulär und interstitiell sein können, und somit bei duplexsonographischen Untersuchungen auch organspezifischere, lokale Veränderungen widerspiegeln könnten. Dies könnte auch den Zusammenhang mit dem Grad der Niereninsuffizienz bei chronischer Niereninsuffizienz, beziehungsweise den fehlenden Zusammenhang bei Nierentransplantierten, erklären. Überraschenderweise beruht die Assoziation zwischen intrarenalen Widerstandsindices und generalisierter Atherosklerose (Einschätzung anhand der IMT der Carotiden) vorwiegend auf gleichzeitiger Korrelation des Alters sowohl mit der IMT als auch mit den Widerstandsindices. Nach Korrektur für das Alter in einem multivariaten Modell ist die IMT nicht mehr unabhängig mit Widerstandsindices assoziiert.

6.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass erhöhte intrarenale Widerstandsindices mit traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren, und mit einem hohen Framingham-Risiko-Score und Zeichen subklinischer Atherosklerose assoziiert sind. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz reflektieren die intrarenalen Widerstandsindices das kardiovaskuläre Risiko und systemische Atherosklerose ebenso wie die Ätiologie und das Stadium der Niereninsuffizienz.

Dies erklärt sowohl ihre Assoziation mit dem renalen Überleben, als auch mit der kardiovaskulären Mortalität. Um die Zuverlässigkeit und die Genauigkeit der intrarenalen Widerstandsindices zur Beurteilung der Progression einer Nierenerkrankung zu verbessern, sind weitere Untersuchungen notwendig. Eine Möglichkeit, sich diesem Ziel anzunähern, wäre die Messung von Widerstandsindices in anderen Organen, wie zum Beispiel der Milz, um diese Ergebnisse dann mit den intrarenal gemessenen Widerstandsindices zu vergleichen. Ein anderer Weg wäre, die subklinische Atherosklerose mit in die Beurteilung der intrarenalen Widerstandsindices mit einzubeziehen, bzw. diese um den Wert der Gefäßschädigungen zu korrigieren.

7. Literaturverzeichnis

1. **Alterini B, Mori F, Terzani E, Raineri M, Zuppirolo A, De Saint Pierre G, Favilli S, D'Agata A, Fazzini** (1996) Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link. *Ann Ital Med Int* 11: 107-113
2. **Berk BS, Weintraub WS, Alexander RW** (1990) Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 15:168-72
3. **Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, Simoni G, Sampietro L, Storace D, Ponte L, Calvi C, Repetto M, Robaudo C, Maiello M** (1998) Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* 41: 121-124
4. **Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE** (1997) Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 96: 1432-1437
5. **Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH** (1982) Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307: 652-659
6. **Bude RO, Rubin JM** (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 211: 411-417
7. **Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB** (1999) Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-

enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. Radiology 212: 725–731

8. **Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA** (2004) Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. Circulation 109: IV31-IV46
9. **Derchi LE, Martinoli C, Saffioti S, Pontremoli R, De Micheli A, Bordone C** (1994) Ultrasonographic imaging and Doppler analysis of renal changes in non-insulin-dependant diabetes mellitus. Acad Radiol 1: 100-105
10. **Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, Viazzi F, Martinoli C, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R** (2005) Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. Am J Hypertens 18: 966–971
11. **Devereux RB, Bella J, Boman K, Gerds E, Nieminen MS, Rokkedal J, Papademetriou V, Wachtell K, Wright J, Paranicas M, Okin PM, Roman MJ, Smith G, Dahlöf B** (2001) Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. Blood Press 10: 74-82
12. **Goodman WG, Goldni J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky** (2000) Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. NEJM 342: 1478-148
13. **Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB** (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 15: 462-6

14. **Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M** (2005) Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 68: 878–885

15. **Herrington DM, Brown WV, Mosca L, Davis W, Eggleston B, Hundley WG, Raines J** (2004) Relationship Between Arterial Stiffness and Subclinical Aortic Atherosclerosis. *Circulation* 110: 432-437

16. **Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura** (2005) Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J of Kindey Dis* 46: 603-9

17. **Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Motoyama K, Shinohara K, Matsumoto N, Taniwaki H, Inaba M, Nishizawa Y** (2001) Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 38: 186– 190

18. **K/DOQI** (2002) Clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: 1–266

19. **Krumme B, Grotz W, Kirste G, Schollmeyer P, Rump LC** (1997) Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 8: 813–816

20. **Ludwig M, Kraft K, Rücker W, Hüther AM** (1989) Die Diagnose sehr früher arteriosklerotischer Gefäßveränderungen mit Hilfe der Duplexsonographie. *Kleine Wochenschr* 67: 442-446

21. **Ludwig M, Stumpe KO** (1994) Karotisultraschall in der Früherkennung der Atherosklerose. Veränderungen der Gefäß-Wanddicke. *Dtsch Arzteblatt* 91:745-746

22. **Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod H, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak** (2003) Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 41: 47–55

23. **Marsden PA** (2003) Predicting outcomes after renal transplantation—new tools and old tools. *N Engl J Med* 349: 182–184

24. **Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW; Framingham Study** (2003) The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 163: 1939–42

25. **Murphy ME, Tublin ME** (2000) Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med* 19: 303–314

26. **Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O’Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR** (2003) The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349: 2326–2333

27. **Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH** (1993) Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 270: 487–9

28. **Norris CS, Barnes RW** (1984) Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res* 36: 230–236

29. **OH J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F** (2002) Advanced coronary and carotid arteriopathy in young

adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106: 100–105

30. **Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J** (2004) Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 17: 240–244
31. **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK** (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14–22
32. **Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, Yano S, Kawada T, Nojima Y** (2003) Ankle-Brachial Blood Pressure Index Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 14: 1591–1598
33. **Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH** (2000) Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation* 102: 2165–2168
34. **Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA** (1997) The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1376–1380
35. **Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R** (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74: 1399–1406
36. **Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G** (1999) Increased renal resistive index in patients with essential

hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 14: 360–365

37. **Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks APG, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM** (2001) Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam study. *Stroke* 32: 454–460
38. **Radermacher J, Chavan A, Schaffer J, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V, Rademaker J, Bleck J, Gebel MJ, Galanski m, Brunkhorst R** (2000) Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clin Nephrol.* 53: 333-43
39. **Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H** (2001) Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344: 410–417
40. **Radermacher J, Ellis S, Haller H** (2002) Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 39: 699–703
41. **Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H** (2003) The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 349: 115–124
42. **Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV** (2004) Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. The Strong Heart Study. *Circulation* 109: 733-739

43. **Restrepo-Schafer IK, Schwerk WB, Muller TF, Prinz H, Gorg C, Arnold R** (1999) Intrarenal doppler flow analysis in patients with kidney transplantation and stable transplant function. *Ultraschall Med* 20: 87–92
44. **Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH** (1997) Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-9
45. **Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, Nagai Y, Hashimoto H, Sakaguchi M, Handa N, Kitagawa K, Matsumoto M, Hori M** (2001) Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 24: 13–17
46. **Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B** (2003) Coronary artery disease in end stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *JASN* 14: 1927-1939
47. **Stenvinkel P, Alvestrand A** (2002) Inflammation in End-stage Renal Disease: Sources, Consequences and Therapy. *Sem in Dialysis* 15: 329-337
48. **Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S** (2002) Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol* 57: 45–50
49. **Terwey B, Gahbauer H, Montemayor M, Proussalis A, Zöllner G** (1984) Die B-Bild-Sonographie der Karotisbifurkation. *Ultraschall Med* 5, 190-201
50. **Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V** (1998) C-Reactive Protein Frequently Colocalizes with the Terminal Complement Complex in the

Intima of Early Atherosclerotic Lesions of Human Coronary Arteries.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:1386-1392

51. **Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L** (1997) Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation 16: 4204-10
52. **Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME** (1999) Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. Radiology 213: 258-264
53. **Tublin ME, Bude RO, Platt JF** (2003) Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? Am J Roentgenol 180: 885-89
54. **US Renal Data System** (1999) Causes of death in ESRD. Am J Kidney Dis 34: 87-94
55. **US Renal Data System** (1999) Annual Data Report. Bethesda, MD
56. **Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG** (1993) Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Arterioscler Thromb Vasc 13: 482-486
57. **Zheng ZJ, SharrettAR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, Dobs A, Evans GW, Heiss G** (1997) Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis 131: 115-25

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Gunnar Heine für die Bereitstellung des Promotionsthemas, für die geduldige Einarbeitung in die Ultraschalldiagnostik, für sein stets offenes Ohr für Probleme aller Art, die Organisation des Studienablaufs sowie seine immerwährende Bereitschaft zur Unterstützung in jeglicher Fragestellung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Danilo Fliser, Direktor der Klinik für Innere Medizin IV am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Möglichkeit, die Dissertationsarbeit abzuschließen.

Für die Unterstützung in Rat und Tat bei der Durchführung der Arbeiten gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Christoph Ulrich vom nephrologischen Labor, sowie dem Team der nephrologischen Ambulanz ein besonderer Dank.

Letztlich möchte ich noch allen Patienten für die Teilnahme an der Studie danken.

An dieser Stelle möchte ich auch die Möglichkeit nutzen, meinen Eltern, Rosa und Walter Reichart, für die stetige Unterstützung und Ermutigung in allen Lebenslagen herzlich zu danken.